

健康状态负效用值测量结果合并方法及影响因素研究——以抗肿瘤药所致腹泻为例[△]

卢钰琼*, 代展菁, 路云, 常峰[#](中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)08-0975-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.08.12



摘要 目的 探究健康状态负效用值测量结果的合并方法和影响因素。方法 计算机检索中国知网和PubMed等6个中英文数据库,系统检索国内外抗肿瘤药致腹泻的负效用值测量文献,检索时限均为各数据库建库起至2021年7月。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价质量后,应用Stata 16.0进行Meta分析和回归分析。结果 共纳入15篇文献。Meta分析结果显示,抗肿瘤药所致腹泻对健康效用的影响有统计学意义[MD=-0.26,95%CI(-0.30,-0.22), $P<0.05$]。亚组分析结果显示,负值类、非负值转负值类、合并基础状态的非负值转负值类数据的合并结果分别为MD=-0.14、95%CI(-0.19,-0.09),MD=-0.46、95%CI(-0.56,-0.36),MD=-0.12、95%CI(-0.20,-0.05)。Meta回归结果显示,发表年份、调查国家/地区、不良事件等级、基础状态设定、效用测量工具、效用报告类型及效用统计方法对腹泻负效用值测量结果的影响均有统计学意义($P<0.05$)。结论 在输入经济性评价模型参数时,学者应充分考虑治疗相关症状或并发症的负效用值;在进行负效用值研究或应用时,应区分效用报告类型,并重点关注调查国家或地区、患者症状或并发症的严重程度、基础状态是否设定等核心影响因素。

关键词 负效用值;健康状态效用值;抗肿瘤药致腹泻;影响因素;Meta分析;药物经济学评价

Research on merging methods and influencing factors of health state disutility values estimation: taking diarrhea caused by antitumor drugs as an example

LU Yuqiong, DAI Zhanjing, LU Yun, CHANG Feng (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the merging methods and influencing factors of health state disutility values estimation. **METHODS** Retrieved from 6 Chinese and English databases such as CNKI and PubMed, the literatures about disutility values of diarrhea caused by antitumor drugs were collected from the inception to July 2021. After 2 researchers independently screened the literature, extracted the data, assessed the quality, the Meta-analysis and regression analysis were conducted using Stata 16.0 software. **RESULTS** Fifteen literatures were included. The results of Meta-analysis showed that diarrhea caused by antitumor drugs had a significant impact on health utility [MD=-0.26, 95%CI (-0.30, -0.22), $P<0.05$]. The results of subgroup analysis showed that the disutility values of the 3 types of negative value, non-negative value changed into negative value, and non-negative value combined with basic state changed into negative value were MD=-0.14, 95%CI (-0.19, -0.09); MD=-0.46, 95%CI (-0.56, -0.36); MD=-0.12, 95%CI (-0.20, -0.05), respectively. Meta regression results showed that the year of publication, survey country/region, severity of adverse events, basic state settings, utility estimation tools, utility report types, and utility statistical methods significantly affected the value of diarrhea disutility ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Disutility values for treatment-related symptoms or complications should be fully considered when inputting the parameters to the economic evaluation model. In the study or application of disutility values, the types of utility reports should be distinguished, and the core influencing factors such as the investigation country or region, the severity of symptoms or complications, and whether the basic state is set should be focus on.

KEYWORDS disutility value; health state utility values; diarrhea caused by antitumor drugs; influencing factors; Meta-analysis; pharmacoeconomic evaluation

成本-效用分析(cost-utility analysis)是药物经济学常用的分析方法之一,多以质量调整生命年(quality-

adjusted life years, QALYs)作为产出指标。健康状态效用值(health state utility values, HSUVs)是计算QALYs的关键参数,可用于衡量人们对特定健康状态的偏好程度^[1-2]。负效用(disutility)为HSUVs的补充概念,被英国约克健康经济联合会定义为某种特定症状或并发症导致的效用下降(通常表现为负值),目前也被应用于各种经济性评价研究中^[3-5]。例如,刘心怡等^[6]在对比奥希替

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71673298)

* 博士研究生。研究方向:药物经济学与卫生政策。E-mail: luyuqiong96@foxmail.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学与卫生政策。E-mail: cpuclf@163.com

尼与厄洛替尼等药物用于表皮生长因子受体阳性突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌一线治疗的经济性时,除考虑了患者疾病无进展生存和疾病进展的效用外,还考虑了其转氨酶升高和腹泻等不良事件的负效用。刘国强等^[7]在评估帕博利珠单抗一线治疗细胞程序性死亡蛋白配体1高表达的晚期非小细胞肺癌的经济性时,也考虑了贫血、中性粒细胞减少症、白细胞计数减少等不良事件的负效用。Freeman等^[8]在评估免疫比浊法检测指导化疗患者氟尿嘧啶剂量调整的经济性时,也考虑了腹泻、恶心呕吐、黏膜炎等不良反应的负效用。

关于负效用的测量,国内外尚未形成标准规范,因此不同研究之间负效用的测量过程和测量结果存在较大的差异:(1)测量过程差异主要体现在研究设计、样本人群、测量工具及统计方法等方面。如,Nafees等^[9]基于标准博弈法(standard gamble, SG)调研了100名英国一般人群,采用随机效应混合模型进行数据分析,测量了非小细胞肺癌治疗相关不良事件(中性粒细胞减少症、疲劳、腹泻等)的负效用值;Hagiwara等^[10]基于SELECT BC临床试验中患者填写的欧洲三维三水平健康量表(European quality of life five dimensions three level, EQ-5D-3L)和欧洲癌症研究与治疗组织生活质量核心30问卷(the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life core questionnaire 30, EORTC QLQ-C30)数据,采用线性边际平均模型,量化了转移性乳腺癌一线化疗相关不良事件的负效用值。(2)测量结果差异则主要体现在结果报告中。如,Shingler等^[11]测得不良事件腹泻(3~4级)的负效用值为-0.327,结果报告为负值;Swinburn等^[12]测得病情稳定(基础状态)合并腹泻(3级)的效用值为0.534,结果报告为合并基础状态的非负值;Chou等^[13]测得腹泻(3~4级)的效用值为0.34,结果报告为非负值。可见,有必要进一步探索负效用的测量过程如何影响结果以及如何合并不同报告类型的效用值等问题,以期为学界建立统一的健康状态负效用值测量规范提供研究基础。

考虑到恶性肿瘤是我国乃至全球的主要致死疾病,在抗肿瘤药治疗相关不良事件中腹泻的负效用研究相对较多,故本研究以抗肿瘤药所致腹泻为例,基于Meta分析探讨负效用值的合并方法,并基于Meta回归分析探讨负效用值测量的影响因素,以期为我国开展负效用测量研究、计算药物经济学评价健康产出提供方法学参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型 纳入文献的研究类型不限。
1.1.2 研究对象 纳入文献的研究对象为经抗肿瘤药治疗并发生腹泻不良事件的恶性肿瘤患者。
1.1.3 结局指标 纳入文献的结果指标应包括腹泻的健康状态效用值,效用测量工具不限。

- 1.1.4 排除标准 排除标准包括:(1)与效用测量研究无关的文献;(2)未涉及抗肿瘤药所致腹泻的文献;(3)未报告效用测量结果及其估计区间的文献;(4)效用测量的文献综述或理论研究;(5)会议摘要、学位论文、新闻报道、资讯、采访、评论等;(6)重复发表的文献;(7)无法获得全文的文献;(8)非中文或英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、维普网3个中文数据库和PubMed、Web of Science、Cochrane图书馆3个英文数据库,检索时限均为各数据库建库起至2021年7月。以PubMed为例,具体的检索词和检索策略见图1。同时,手工检索纳入文献及相关系统评价和经济性评价文献的参考文献。

```
#1 (((((((((((((((cancer[Title]) OR (neoplasm[Title]) OR (malignancy[Title]) OR (neoplasia[Title]) OR (tumor[Title]) OR (carcinoma[Title]) OR (sarcoma[Title]) OR (leukemia[Title]) OR (lymphoma[Title]) OR (mesothelioma[Title]) OR (glioma[Title]) OR (germinoma[Title]) OR (choriocarcinoma[Title]) OR (myeloma[Title]) OR (melanoma[Title]) OR (malignant neoplasm[Title]) OR (Chemotherap*[Title]) OR (immunotherap*[Title]) OR (leukaemia[Title])
#2 (((adverse event*[Title/Abstract]) OR (adverse effect*[Title/Abstract]) OR (adverse reaction*[Title/Abstract]) OR (side effect*[Title/Abstract]) OR (toxicit*[Title/Abstract]) OR (adverse[Title/Abstract])
#3 (((((((((((((((((((((((((((((((quality adjusted life[Title]) OR (quality of life[Title]) OR (health-related quality of life[Title]) OR (health stat*[Title]) OR (health state utility value*[Title]) OR (health utilit*[Title]) OR (utility decrement*[Title]) OR (disutilit*[Title]) OR (utilit*[Title]) OR (preference value*[Title]) OR (time trade off[Title/Abstract]) OR (TTO[Title/Abstract]) OR (standard gamble[Title/Abstract]) OR (SG[Title/Abstract]) OR (visual analog* scale[Title/Abstract]) OR (VAS[Title/Abstract]) OR (person trade off[Title/Abstract]) OR (PTO[Title/Abstract]) OR (magnitude estimation[Title/Abstract]) OR (ME[Title/Abstract]) OR (category scale[Title/Abstract]) OR (CS[Title/Abstract]) OR (rating scale[Title/Abstract]) OR (RS[Title/Abstract]) OR (discrete choice experiment[Title/Abstract]) OR (DCE[Title/Abstract]) OR (best-worst scaling[Title/Abstract]) OR (BWS[Title/Abstract]) OR (EQ-5D[Title/Abstract]) OR (EuroQol 5 dimensions[Title/Abstract]) OR (SF-6D[Title/Abstract]) OR (Short Form 6 dimensions[Title/Abstract]) OR (Health Utilities Index[Title/Abstract]) OR (HUI[Title/Abstract]) OR (Quality of Well-being[Title/Abstract]) OR (QWB[Title/Abstract]) OR (Assessment of Quality of Life[Title/Abstract]) OR (AQOL[Title/Abstract]) OR (health assessment questionnaire[Title/Abstract])
#4 #1 AND #2 AND #3
```

图1 PubMed的检索策略

1.3 文献筛选和数据提取

应用EndNote 20进行文献管理,Excel 2201进行数据资料提取。由两名研究者独立筛选文献、提取信息并交叉核对,如遇分歧则引入第三方参与讨论决定。提取的信息包括文章标题、第一作者、发表年份、文献类型、调查国家/地区、肿瘤类型、不良事件等级、研究设计类型、调查管理方式、健康状态开发(即获取人群基础信息以起草健康状态描述)、健康状态验证(即判断健康状态描述能否有效获得效用值)、基础状态设定(即设定某基础健康状态为锚点,测量该状态下同时发生不良事件的效用值,以获取不良事件对效用的影响)、健康状态排名、效用测量工具及类型、样本人群类型、样本人群规模、人群代表性检验、效用报告类型、效用统计方法等。

1.4 纳入文献质量评价

英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)的决策技术支持文件^[14]及相关文献^[15]曾制订过相应检查清单以对效用测量研究的质量进行评价,但该清单内容表达不够清晰,难以被研究者准确理解,在实际中多经改良再应

用。本研究采用Mok等^[16]在系统评价2型糖尿病及其相关并发症效用值和负效用值时所应用的改良版检查清单,该检查清单内容简单易懂,包含样本规模、受访者选择和招募、纳入与排除标准、工具应答率、数据完整性、工具适当性、其他研究问题、不确定性估计、积分体系适当性9项条目。由于该检查清单缺乏计分标准,因此本研究作如下设定:若条目评价结果为“是”计1分,“否”计0分,总分为0~9分,分数越高表示质量越好。

1.5 统计学方法

由于纳入文献健康效用的结果报告中有负值、非负值、合并基础状态的非负值3种类型,而目前尚未有研究提出不同效用报告结果之间的转化方法和数据合并方法,故本研究根据负效用值与效用值的关系^[3],假设 $disutility = (1 - utility)$,将非负值类数据转为负值类数据;同时,本研究又参考Cochrane系统评价员手册6.2中应用相关系数估算干预前后变化和标准差的方法(相关系数假定为常数0.5)^[17],基于基础状态效用值将合并基础状态的非负值类数据转化为负值类数据。

通过单组连续变量Meta分析对上述3种效用报告类型的腹泻效用数据进行合并,以均值差(mean difference, MD)及其95%置信区间(confidence interval, CI)作为效应统计量。采用Q检验分析纳入研究间的异质性,并结合 I^2 检验定量判断异质性大小:若 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$,表明各研究间异质性较小,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,采用随机效应模型进行Meta分析。同时,报告森林图,并采用亚组分析初步检验3种报告类型之间腹泻负效用测量结果的差异。

应用限制性最大似然法(restricted maximum likelihood)进行Meta回归,以效用合并量为因变量,以发表年份、调查国家/地区、文献类型、肿瘤类型、不良事件等级、研究设计类型、调查管理方式、健康状态开发、健康状态验证、基础状态设定、健康状态排名、效用测量工具、效用测量工具类型、样本人群类型、样本人群规模、人群代表性检验、效用报告类型、效用统计方法18项文献特征为自变量进行单因素回归。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

应用Excel 2201和Stata 16.0进行上述数据处理和数据分析。

2 研究结果

2.1 文献检索流程及结果

根据纳入与排除标准对文献进行检索、筛选,最后纳入15篇文献^[9-13,18-27]。文献检索流程见图2。

2.2 纳入文献基础特征和质量评价

纳入文献的基础特征和质量评价结果见表1。由表1可见,所有纳入文献均发表于2000年以后;仅有1篇文献调研国家/地区在中国^[13];文献类型多为效用研究,即研究目的为效用或负效用测量^[19-13,18-23,25-27];肿瘤类型为分散;研究设计类型多为横断面研究和小插图研究,即未对样本人群进行主动干预^[11,13,18,20-21,23,25-27];效用

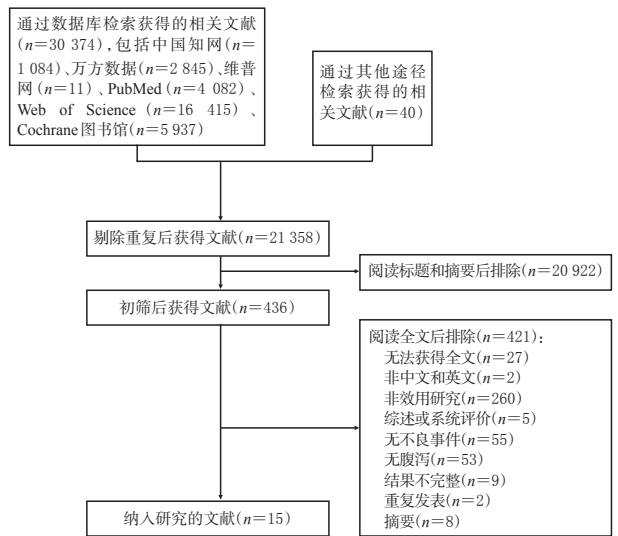


图2 文献检索流程

测量工具多为直接测量工具,且多说明了健康状态开发^[9,11-13,18-23,26-27]和验证方法^[9,11-13,18,20-22,26-27];样本人群类型多为一般人群^[9,11-12,18,20-23,26-27],并多进行了人群代表性检验^[9,11-12,18,20-21,26-27];效用报告类型多为负值^[9-11,18,20,26-27]。纳入文献的质量评分为5~9分,平均7.4分,质量水平整体较高。

2.3 Meta分析结果

Meta分析结果(图3)显示,腹泻对健康效用的影响有统计学意义($P < 0.05$),3种报告类型的腹泻效用值合并结果为 $MD = -0.26$,95%CI(-0.30, -0.22),但效用值合并结果存在较高的异质性($I^2 = 99.3\%$)。

3种效用报告类型的亚组分析结果(图3)显示,在纳入研究中,负值类腹泻效用值^[9-11,18,20,26-27]合并结果为 $MD = -0.14$,95%CI(-0.19, -0.09),合并基础状态非负值类腹泻效用值^[12,19,21]转化为负值类数据的合并结果为 $MD = -0.12$,95%CI(-0.20, -0.05),非负值类腹泻效用值^[13,22-25]转化为负值类数据的合并结果为 $MD = -0.46$,95%CI(-0.56, -0.36)。可见,3种效用报告类型合并结果值的差异有统计学意义($P < 0.05$),其中合并基础状态非负值类数据转化为负值类数据的合并结果值最高,负值类数据的合并结果值与之接近,非负值类数据转化为负值类数据的合并结果值最低。此外,本结果还显示,合并基础状态非负值类数据这一亚组的异质性虽有所降低($I^2 = 95.0\%$),但仍较高,说明可能还存在其他异质性来源。

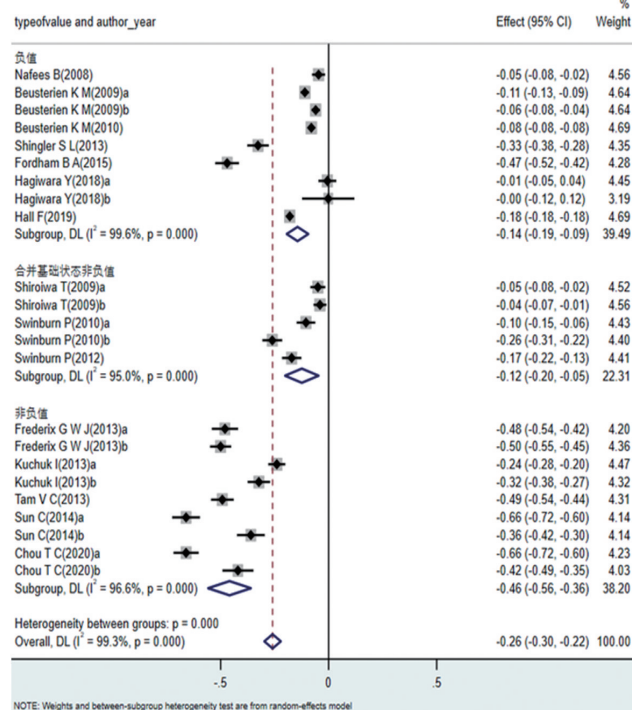
2.4 Meta回归分析结果

Meta回归分析结果(表2)表明,发表年份、调查国家/地区、不良事件等级、基础状态设定、效用测量工具、效用报告类型及效用统计方法对腹泻不良事件负效用值的影响均有统计学意义($P < 0.05$)。发表年份越靠后,测得的腹泻负效用值越大;其他亚洲国家、欧洲国家和澳大利亚等国家/地区的腹泻负效用值均显著高于中国台湾;≥3级和不分等级的腹泻负效用值均显著低

表1 纳入文献的基础特征和质量评价结果

第一作者 (发表年份)	国家/ 地区	文献类型	肿瘤类型	研究设计 类型	调查管 理方式	健康状 态开发	健康状 态验证	基础状 态设定	健康状 态排名	效用测 量工具	样本人 群类型	样本人群 规模/例	人群代表 性检验	不良事 件等级	效用报 告类型	效用统 计方法	质量 评分
Nafees(2008) ^[9]	英国	效用研究	非小细胞肺癌	NR	NR	是	是	是	是(VAS)	SG	一般人群	100	是	3~4级	负值	随机效用混 合模型分析	8
Beusterien(2009) ^[18]	澳大利亚、 英国	效用研究	晚期黑色素瘤	小插图、横断 面研究	NR	是	是	是	NR	SG	一般人群	140(77/63) ^a	是	1~2级	负值	差值计算	7
Shiroiwa(2009) ^[9]	日本	效用研究	结直肠癌	NR	线上	是	NR	是	NR	SG,TTO	患者人群	1582	NR	3~4级	合并基础状 态的非负值	线性混合模 型	7
Beusterien(2010) ^[20]	英国	效用研究	慢性淋巴细胞 白血病	小插图、横断 面研究	NR	是	是	是	NR	SG	一般人群	89	是	1~2级	负值	差值计算	9
Swinburn(2010) ^[12]	英国	效用研究	转移肾细胞癌	NR	NR	是	是	是	是(NR)	TTO	一般人群	100	是	1~2、 3级	合并基础状 态的非负值	NR	7
Swinburn(2012) ^[21]	英国	效用研究	晚期神经内分 泌肿瘤	小插图研究	面对面访谈	是	是	是	是(VAS)	TTO	一般人群	100	是	3~4级	合并基础状 态的非负值	NR	7
Frederix(2013) ^[22]	瑞典、荷兰	效用研究	乳腺癌	NR	NR	是	是	NR	是(VAS)	TTO	一般人群	200(100/100) ^a	NR	3~4级	非负值	NR	7
Kuchuk(2013) ^[23]	加拿大	效用研究	乳腺癌	横断面研究	线上	是	NR	NR	NR	SG	患者人群	69	NR	1~2、 3~4级	非负值	NR	8
Shingler(2013) ^[11]	英国	效用研究	软组织肉瘤	小插图研究	面对面访谈	是	是	是	是(VAS)	TTO	一般人群	100	是	3~4级	负值	差值计算	7
Tam(2013) ^[24]	加拿大	药物经济 学评价	转移性胰腺癌	NR	邮寄	NR	NR	NR	NR	EQ-5D	学术医学 肿瘤学家	60	NR	3~4级	非负值	NR	5
Sun(2014) ^[25]	美国	效用研究	宫颈癌	横断面研究	NR	NR	NR	NR	是(VAS)	VAS,SG	患者人群	78	NR	不分等级	非负值	NR	7
Fordham(2015) ^[26]	英国	效用研究	放射性碘难治性 分化型甲状腺癌	小插图研究	面对面访谈	是	是	是	是(VAS)	TTO	一般人群	100	是	3级	负值	多变量混合 效应模型	8
Hagiwara(2018) ^[10]	日本	效用研究	转移性乳腺癌	RCT	NR	NR	NR	NR	NR	EQ-5D-3L	患者人群	380	NR	1、2级	负值	广义估计方 程模型	8
Hall(2019) ^[21]	英国	效用研究	高危转移性激素 敏感性前列腺癌	小插图研究	面对面访谈	是	是	是	是(VAS)	TTO	一般人群	200	是	3~4级	负值	广义估计方 程模型	8
Chou(2020) ^[13]	中国台湾	效用研究	转移性乳腺癌	横断面研究	NR	是	是	NR	NR	VAS,TTO	患者人群	102	NR	3~4级	非负值	NR	8

NR: 未说明或未报告 (not reported); VAS: 视觉模拟量表 (visual analogue scale); TTO: 时间权衡法 (time trade-off); EQ-5D: 欧洲五维健康量表 (European quality of life five dimensions); RCT: 随机对照试验 (randomized controlled trial); a: 来自不同国家的样本人群规模



a、b: 原文献根据不同人群、效用测量工具、不良事件等级报告了不同的数据

图3 Meta分析的森林图

于<3级;未说明基础状态设定测得的腹泻负效用值显著低于设定基础状态测得值;VAS测得的腹泻负效用值显著低于TTO测得值;非负值类型的腹泻负效用值显著低于负值类型;未说明效用统计方法算得的腹泻负效用值显著低于差值计算法算得值。

3 讨论

本研究对抗肿瘤药所致腹泻的负效用进行Meta分析和Meta回归分析,是一次针对负效用值测量结果合并方法和影响因素的探索,在我国相关领域尚属首次。本研究的Meta分析结果显示,腹泻这一不良事件的发生显著降低了患者的健康效用,表明经济性评价中确实有必要考虑症状或并发症带给患者的健康效用减量。而当模型未输入症状或并发症的负效用参数时,相关学者可借鉴国外的经济性评价研究经验对原因进行解释说明,如Samyshkin等^[28]从瑞士支付方角度评估了罗氟司特联合支气管扩张药治疗严重慢性阻塞性肺疾病的成本-效用,除考虑了疾病严重和非常严重状态的效用值外,还考虑了经社区或医院治疗后患者病情恶化所导致的负效用值,并说明了因不良事件多为轻、中度且持续时间短而对经济性评价结果的影响较小,因此未将不良反应负效用值纳入模型。

表2 Meta 回归分析结果

因素	自变量	系数	标准误	t	P	95%CI
发表年份	年份	-0.023	0.011	-2.11	0.047 ^a	-0.047, -0.000 3
调查国家/地区	中国台湾 ^b					
	日本、韩国等其他亚洲国家	0.516	0.138	3.74	0.001 ^a	0.226, 0.805
	英国、荷兰等欧洲国家	0.299	0.122	2.45	0.025 ^a	0.043, 0.555
	美国、加拿大等美洲国家	0.127	0.133	0.96	0.351	-0.152, 0.406
	澳大利亚	0.431	0.192	2.24	0.038 ^a	0.027, 0.835
文献类型	效用研究 ^b					
	药物经济学研究	-0.240	0.213	-1.13	0.272	-0.683, 0.203
肿瘤类型	乳腺癌 ^b					
	结直肠癌	0.286	0.155	1.84	0.082	-0.040, 0.613
	非小细胞肺癌	0.284	0.208	1.37	0.189	-0.153, 0.722
	黑色素瘤	0.246	0.155	1.59	0.130	-0.080, 0.572
	其他	0.022	0.094	0.23	0.819	-0.175, 0.219
不良事件等级	<3级 ^b					
	≥3级	-0.227	0.080	-2.85	0.010 ^a	-0.393, -0.061
	不分等级	-0.423	0.139	-3.04	0.006 ^a	-0.712, -0.133
研究设计类型	临床研究 ^b					
	非临床研究	-0.282	0.149	-1.89	0.073	-0.592, 0.028
调查管理方式	面对面访谈 ^b					
	非面对面访谈	0.058	0.147	0.40	0.696	-0.248, 0.364
	未说明	0.019	0.124	0.15	0.881	-0.240, 0.277
健康状态开发	说明 ^b					
	未说明	-0.057	0.108	-0.52	0.606	-0.282, 0.169
健康状态验证	说明 ^b					
	未说明	0.033	0.091	0.36	0.721	-0.157, 0.223
基础状态设定	设定 ^b					
	未说明	-0.221	0.075	-2.93	0.008 ^a	-0.378, -0.064
健康状态排名	排名 ^b					
	未说明	0.116	0.086	1.35	0.192	-0.063, 0.294
效用测量工具	TTO ^b					
	SG	0.137	0.079	1.73	0.099	-0.028, 0.302
	VAS	-0.366	0.130	-2.82	0.011 ^a	-0.638, -0.094
	EQ-5D	0.122	0.111	1.10	0.285	-0.110, 0.355
效用测量工具类型	直接测量 ^b					
	间接测量	0.106	0.132	0.80	0.431	-0.169, 0.380
样本人群类型	一般人群 ^b					
	患者人群	-0.045	0.091	-0.49	0.627	-0.234, 0.145
	其他人群	-0.260	0.221	-1.18	0.252	-0.721, 0.200
样本人群规模	样本人数	0.000 2	0.000 1	2.03	0.055	-0.000 005, 0.000 4
人群代表性检验	检验 ^b					
	未说明	-0.146	0.084	-1.73	0.098	-0.321, 0.030
效用报告类型	负值 ^b					
	非负值	-0.315	0.066	-4.75	<0.001 ^a	-0.454, -0.177
	合并基础状态非负值	0.019	0.078	0.24	0.814	-0.144, 0.181
效用统计方法	差值计算 ^b					
	模型分析	0.029	0.105	0.27	0.787	-0.190, 0.247
	未说明	-0.245	0.096	-2.54	0.019 ^a	-0.446, -0.044

a: $P < 0.05$; b: 参照值; c: 因相关数值较小, 故增加了小数点后保留位数

亚组分析和回归分析结果均显示, 非负值类数据的合并结果与其他两种类型存在较大差异, 负值类与合并基础状态非负值转化为负值类数据的合并结果较为接近。虽然该结果可能因本研究设定的效用转化方法而有所偏差, 但仍提示相关学者应谨慎对待不同报告类型负效用值的合并, 尤其应注意非负值类负效用值的合并; 同时该结果也提示, 有必要规范、统一负效用值的结

果报告形式, 以解决效用报告类型不同致结果合并困难的问题。相关学者在进行负效用值合并研究或将合并结果应用于药物经济性评价时, 可先区分不同的效用报告类型再进行合并或应用, 避免错误处理效用值数据而导致经济性评价结果出现偏差。

回归分析结果显示, 发表年份、调查国家/地区、不良事件等级、基础状态设定、效用测量工具、效用报告类型及效用统计方法是腹泻不良事件负效用测量的影响因素。结合健康效用值的基本定义和基础特征, 考虑到影响因素之间的共线性问题, 本研究认为负效用测量结果的核心影响因素至少应包括调查国家/地区、症状或并发症严重程度、基础状态设定和效用测量工具, 今后学者在进行负效用值测量和应用时应重点关注上述因素。

关于调查国家/地区, 本研究认为, 不同国家/地区的社会文化背景和传统医疗理念不同, 人群健康偏好也会有所不同, 因此中国药物经济学评价需要基于中国人群测量健康状态负效用。关于症状或并发症严重程度, 以不良事件为例, 不良事件的严重程度根据《不良事件通用术语标准》可分为1~5级, 其中1级为无症状或轻微且无需治疗, 5级则是与不良事件相关的死亡^[29]。不良事件等级越高对患者健康效用的影响越大, 负效用的测量结果值则越低。可见, 有必要在测量和应用负效用值时区分不良事件的严重等级。关于基础状态的设定, 若负效用值测量时未设定以基础健康状态作为锚点, 则可能高估样本人群的症状或并发症对生命健康和生活质量的影响, 因而测量得到的负效用值较低。可见, 负效用值测量时设定基础状态是必不可少的。关于效用测量工具, 针对同一症状或并发症, 不同测量工具所设置的样本人群健康偏好问题有所不同, 计算效用值的公式及测得结果也不同, 故效用测量工具的选择也尤为重要。

本研究结果还显示, 样本人群类型对腹泻负效用值测量结果的影响无统计学意义, 这与其他效用研究的结果不一致, 且其他效用研究的结果之间也有所不同: 如Peeters等^[30]通过对直接测量法估算的健康效用值进行Meta分析发现, 患病人群的估值高于一般人群; Gandhi等^[31]基于TTO访谈比较了心脏病患者(157例)、肿瘤患者(169例)和一般人群(169例)的10种EQ-5D-5L健康状态的效用值, 结果显示, 两个患者组的平均效用值均低于一般人群组。诚然, 样本人群类型的分析结果可能受到本研究设定的不同报告类型之间效用转化方法的影响, 但从理论角度分析, 相较于一般人群, 患者人群亲身经历了症状或并发症等临床事件的发生, 因此其估计的症状或并发症对效用的影响可能与一般人群不同, 但这仍有待进一步探究。

本研究存在一定的局限性: 一是本研究对不同报告类型负效用值处理和合并的方法探索还较为浅显, 并未挖掘负效用值合并的最优方法, 未来仍有必要基于本研究结果深入探索负效用值的合并方法; 二是同一症状或

并发症的效用值测量研究较少,导致本研究纳入的文献有限,无法开展多因素 Meta 回归分析以确定单因素回归分析结果的稳健性,未来仍需基于更多负效用值测量文献开展影响因素研究,为负效用值测量研究规范的制订提供证据支持。

参考文献

- [1] WOLOWACZ S E, BRIGGS A, BELOZEROFF V, et al. Estimating health-state utility for economic models in clinical studies: an ISPOR good research practices task force report[J]. *Value Health*, 2016, 19(6): 704-719.
- [2] 伍红艳. 健康效用值测量研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.
- [3] CRIVELLARO S, SOFER L, HALGRIMSON W R, et al. Optimized clinical decision-making: a configurable Markov model for benign prostatic hyperplasia treatment[J]. *Urology*, 2019, 132: 183-188.
- [4] York Health Economics Consortium. Disutility[EB/OL]. [2022-02-01]. <https://yhcc.co.uk/glossary/disutility/>.
- [5] PULLENAYEGUM E M, TARRIDE J E, XIE F, et al. Calculating utility decrements associated with an adverse event: marginal Tobit and CLAD coefficients should be used with caution[J]. *Med Decis Making*, 2011, 31(6): 790-799.
- [6] 刘心怡, 陈文. 奥希替尼用于 EGFR+晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的药物经济学评价[J]. *世界临床药物*, 2021, 42(2): 135-142.
- [7] 刘国强, 康朔, 王欣晨. 帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 高表达的晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(11): 1351-1356.
- [8] FREEMAN K, CONNOCK M, CUMMINS E, et al. Fluorouracil plasma monitoring: systematic review and economic evaluation of the My5-FU assay for guiding dose adjustment in patients receiving fluorouracil chemotherapy by continuous infusion[J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19(91): 1-321, v-vi.
- [9] NAFEEES B, STAFFORD M, GAVRIEL S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2008, 6: 84.
- [10] HAGIWARA Y, SHIROIWA T, SHIMOZUMA K, et al. Impact of adverse events on health utility and health-related quality of life in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results from the SELECT BC study[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(2): 215-223.
- [11] SHINGLER S L, SWINBURN P, LLOYD A, et al. Elicitation of health state utilities in soft tissue sarcoma[J]. *Qual Life Res*, 2013, 22(7): 1697-1706.
- [12] SWINBURN P, LLOYD A, NATHAN P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(5): 1091-1096.
- [13] CHOU T C, CHIANG S C, KO Y. Health state utilities for metastatic breast cancer in Taiwan[J]. *Breast*, 2020, 51: 57-64.
- [14] PAPAIOANNOU D, BRAZIER J, PAISLEY S. NICE DSU technical support document 9: the identification, review and synthesis of health state utility values from the literature[EB/OL]. [2022-02-01]. [https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/nice-dsu-technical-support-document-19\(4abca204-a8a5-4880-9cce-190049a1daf9\)/export.html](https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/nice-dsu-technical-support-document-19(4abca204-a8a5-4880-9cce-190049a1daf9)/export.html).
- [15] PAPAIOANNOU D, BRAZIER J, PAISLEY S. Systematic searching and selection of health state utility values from the literature[J]. *Value Health*, 2010, 16(4): 686-695.
- [16] MOK C H, KWOK H H Y, NG C S, et al. Health state utility values for type 2 diabetes and related complications in East and Southeast Asia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Value Heal*, 2021, 24(7): 1059-1067.
- [17] HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 6.2*[EB/OL]. [2021-02-11]. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- [18] BEUSTERIEN K M, SZABO S M, KOTAPATI S, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(3): 387-389.
- [19] SHIROIWA T, FUKUDA T, TSUTANI K. Health utility scores of colorectal cancer based on societal preference in Japan[J]. *Qual Life Res*, 2009, 18(8): 1095-1103.
- [20] BEUSTERIEN K M, DAVIES J, LEACH M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2010, 8: 50.
- [21] SWINBURN P, WANG J, CHANDIWANA D, et al. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours [J]. *J Med Econ*, 2012, 15(4): 681-687.
- [22] FREDERIX G W, QUADRI N, HÖVELS A M, et al. Utility and work productivity data for economic evaluation of breast cancer therapies in the Netherlands and Sweden[J]. *Clin Ther*, 2013, 35(4): e1-e7.
- [23] KUCHUK I, BOUGANIM N, BEUSTERIEN K, et al. Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 142(1): 101-107.
- [24] TAM V C, KO Y J, MITTMANN N, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer[J]. *Curr Oncol*, 2013, 20(2): e90-e106.
- [25] SUN C, BROWN A J, JHINGRAN A, et al. Patient preferences for side effects associated with cervical cancer treatment[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(6): 1077-1084.
- [26] FORDHAM B A, KERR C, DE FREITAS H M, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9: 1561-1572.

(下转第 986 页)